

DERWENT-ACC-NO: 2001-040984  
DERWENT-WEEK: 200105  
COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Herbal remedies for cancer including pre-oncogenic lesion and abnormally high values of tumor markers, and infection with Helicobacter pylori, comprises extracts of e.g. Scutellaria barbatae and Elfvingia applanata Karst.

INVENTOR: TAKEDA, Y; YOKOUCHI, M

PATENT-ASSIGNEE: TAKEDA Y[TAKEI], YOKOUCHI M[YOKOI]

PRIORITY-DATA: 1999WO-JP02545 (May 17, 1999)

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO       | PUB-DATE          | LANGUAGE |
|--------------|-------------------|----------|
| PAGES        | MAIN-IPC          |          |
| WO 200069452 | November 23, 2000 | J        |
| 016          | A61K 035/78       |          |
| A1           |                   |          |

DESIGNATED-STATES: JP US AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE  
IT LU MC NL PT SE

APPLICATION-DATA:

| PUB-NO       | APPL-DESCRIPTOR | APPL-NO        |
|--------------|-----------------|----------------|
| APPL-DATE    |                 |                |
| WO           | N/A             | 1999WO-JP02545 |
| May 17, 1999 |                 |                |
| 200069452A1  |                 |                |

INT-CL (IPC): A61K035/78

ABSTRACTED-PUB-NO: WO 200069452A

BASIC-ABSTRACT: NOVELTY - Remedies for cancer and infection with Helicobacter pylori comprises 0.3-63% Scutellaria barbatae, 0.3-63% Elfvingia applanata Karst., 0.3-60% oldenlandia, 0.3-60% coix seed, 0.3-60% licorice root, or/and

0.015-60% anemarrhena.

DETAILED DESCRIPTION - Remedies for cancer and infection with *Helicobacter pylori* comprises 0.3-63% *Scutellaria barbatae*, 0.3-63% *Elfvingia applanata* Karst., 0.3-60% *oldenlandia*, 0.3-60% coix seed, 0.3-60% licorice root, or/and 0.015-60% anemarrhena. INDEPENDENT CLAIMS are also included for

(1) similar remedies containing their hot water and alcoholic extracts of the crude extracts of their water-soluble or alcohol-soluble components;

(2) remedies which use crude drugs of whole plant of *Scutellaria barbatae*, whole *Elfvingia applanata* Karst. of Polyporaceae genus, whole *oldenlandia* belonging to *Medicago diffusa* Willd., seed of *Coix lacryma-jobi* L.var. *ma-youn* Staph., root of licorice belonging to *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, and anemarrhena belonging to *Anemarrhena asaphodelodes* Bunge stem; particularly obtained by extracting 12 pts.wt. *Scutellaria barbatae*, 8 pts.wt. *Elfvingia applanata* Karst., 8 pts.wt. *oldenlandia*, 8 pts.wt. coix seed, 3 pts.wt. licorice or/and 3 pts.wt. anemarrhena rhizome with 300-500 pts.wt. hot water for 30-60 mins. then filtered to give 150-250 pts.wt. a crude extract, or by extracting up to 6 of the herbs with hot water and ethyl alcohol; and (iii) a method for producing the remedies by extracting the herbal mixture, or the herbs individually or their chopped pieces, with hot water or/and ethanol to give extracts, especially using the above defined quantities to provide extracts and dried powders for blending.

ACTIVITY - Cytostatic; antibacterial.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - The remedy is for treating pre-oncogenic lesion,  
abnormally high values  
of tumor markers e.g. mutation or deletion of cancer  
inhibition gene p53,  
cancer particularly chemotherapy-ineffective cancer or  
terminal cancer, and  
infection with Helicobacter pylori.

ADVANTAGE - Such remedies are even suitable for treating  
chemotherapy-ineffective cancer or terminal cancer.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS:

HERB REMEDY CANCER PRE ONCOGENIC LESION ABNORMAL HIGH VALUE  
MARK INFECT  
COMPRISE EXTRACT SCUTELLARIA KARST

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A10; B14-A01; B14-H01;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M1 \*01\*

Fragmentation Code

M423 M431 M781 M782 M905 P220 P633 Q233

Specific Compounds

A00GTK A00GTT A00GTM A00GTU

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2001-011884



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <b>(51) 国際特許分類6</b><br>A61K 35/78  | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br>WO00/69452<br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>2000年11月23日(23.11.00)   |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP99/02545<br><br><b>(22) 国際出願日</b><br>1999年5月17日(17.05.99)<br><br><b>(71) 出願人 ; および</b><br><b>(72) 発明者</b><br>武田義雄(TAKEDA, Yoshio)[JP/JP]<br>〒990-0062 山形県山形市鈴川町3-16-36 Yamagata, (JP)<br>横内正典(YOKOUCHI, Masanori)[JP/JP]<br>〒166-0003 東京都杉並区高円寺南5-13-22<br>グランフォールム高円寺201 Tokyo, (JP)<br><b>(74) 代理人</b><br>松山圭佑, 外(MATSUYAMA, Keisuke et al.)<br>〒151-0053 東京都渋谷区代々木二丁目10番12号 南新宿ビル<br>Tokyo, (JP)  |           | <b>(81) 指定国</b> JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| <b>(54)Title: REMEDIES FOR CANCER AND INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME</b><br><br><b>(54)発明の名称</b> 癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症の治療薬、及びその製造方法<br><br><b>(57) Abstract</b><br>Remedies for cancer and infection with <i>Helicobacter pylori</i> comprising a mixture of <i>Scutellaria barbatae</i> , <i>Elfvigia applanata</i> Karst., <i>oldenlandia</i> , coix seed, licorice root and anemarrhena rhizome which has been optionally extracted with hot water or ethyl alcohol. |           |  |

(57)要約

半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の混合物、あるいは、この混合物から熱水抽出、又は、エチルアルコール抽出した成分の一方からなる癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |         |    |                |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM | ドミニカ    | KZ | カザフスタン         | RU | ロシア        |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア  | LC | セントルシア         | SD | スーダン       |
| AL | アルバニア        | EE | エストニア   | LI | リヒテンシュタイン      | SE | スウェーデン     |
| AM | アルメニア        | ES | スペイン    | LK | スリ・ランカ         | SG | シンガポール     |
| AT | オーストリア       | FI | フィンランド  | LR | リベリア           | SI | スロヴェニア     |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス    | LS | レソト            | SK | スロヴァキア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン     | LT | リトアニア          | SL | シエラ・レオネ    |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国      | LU | ルクセンブルグ        | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GD | グレナダ    | LV | ラトヴィア          | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GE | グルジア    | MA | モロッコ           | TD | チャード       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH | ガーナ     | MC | モナコ            | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GM | ガンビア    | MD | モルドヴァ          | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GN | ギニア     | MG | マダガスカル         | TM | トルクメニスタン   |
| BR | ブラジル         | GR | ギリシャ    | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ        |
| BY | ベラルーシ        | GW | ギニア・ビサウ |    | 共和国            | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ          | HR | クロアチア   | ML | マリ             | TZ | タンザニア      |
| CF | 中央アフリカ       | HU | ハンガリー   | MN | モンゴル           | UA | ウクライナ      |
| CG | コンゴ          | ID | インドネシア  | MR | モーリタニア         | UG | ウガンダ       |
| CH | スイス          | IE | アイルランド  | MW | マラウイ           | US | 米国         |
| CI | コートジボアール     | IL | イスラエル   | MX | メキシコ           | UZ | ウズベキスタン    |
| CM | カメルーン        | IN | インド     | MZ | モザンビーク         | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国           | IS | アイスランド  | NE | ニジェール          | YU | ユーゴスラヴィア   |
| CR | コスタ・リカ       | IT | イタリア    | NL | オランダ           | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CU | キューバ         | JP | 日本      | NO | ノルウェー          | ZW | ジンバブエ      |
| CY | キプロス         | KE | ケニア     | NZ | ニュージーランド       |    |            |
| CZ | チェッコ         | KG | キルギスタン  | PL | ポーランド          |    |            |
| DE | ドイツ          | KP | 北朝鮮     | PT | ポルトガル          |    |            |
| DK | デンマーク        | KR | 韓国      | RO | ルーマニア          |    |            |

## 明 細 書

癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症の治療薬、及びその製造方法

5

## 技術分野

この発明は、前癌病変、腫瘍マーカー異常高値症、癌、あるいはヘリコバクターピロリ菌感染症の治療薬、及び、その製造方法に関する。

## 10 背景の技術

癌は、日本及び西欧諸国での死亡原因の第1位あるいは上位にある。これに対して癌の治療方法としては、薬物療法、外科手術、放射線照射がある。

薬物療法の内、化学療法が有効な癌の種類は限られており、又、化学療法が有効な癌種であっても、多くの末期癌の腫瘍退縮を齎すのは困難であり、且つ、患者の癌抑制遺伝子である p 5 3 に変異あるいは欠損があると、化学療法が効き難く、治療が困難であるという問題点があった。

また、例え、化学療法が有効な場合でも、副作用が強い場合が多く、治療が困難であったり、有効性を示した後でも再発する問題点があった。

更に、近年、ヘリコバクターピロリ菌感染症が、胃かいよう、更には、胃癌の原因となることが判明したが、抗生物質以外に優れた治療手段がないという問題点があった。

## 発明の開示

この発明は、上記従来の問題点に鑑みてなされたものであって、通常の癌のみならず、化学療法が効かない末期癌、癌抑制遺伝子である p 5 3 に変異あるいは欠損がある場合、更には、ヘリコバクターピロリ菌感染症にも有効な治療薬、及

び、その製造方法を提供することを目的とする。

この発明は、本発明者による研究の結果、半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よく  
い仁、甘草、知母の6種類の生薬のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母  
を混合したものに抗腫瘍効果があり、癌患者の腫瘍退縮、生存期間の延長あるい  
5 は延命効果があることを見出し、更に、半枝蓮と知母は *in vitro* に於いてヘリコ  
バクターピロリ菌の増殖を阻止することを発見したという事実に基づくものであ  
る。

この発明は、半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の6種類の  
生薬のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母を混合してなり、前記各生薬  
10 の重量の割合を、半枝蓮が0.3%~63%、梅寄生が0.3%~63%、白花  
蛇舌草が0.3%~60%、よくい仁が0.3%~60%、甘草が0.3%~6  
0%、知母が0.015%~60%としたことを特徴とする癌及びヘリコバクタ  
ーピロリ菌感染症治療薬により上記目的を達成するものである。

前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬において、前記半枝蓮、梅寄  
15 生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の6種類の生薬のうち少なくとも半枝蓮、  
梅寄生、甘草、知母から得られる熱水抽出した水可溶成分、及び、エチルアルコ  
ール抽出したアルコール可溶成分の一方からなり、前記各生薬の抽出前の重量の  
割合を、半枝蓮が0.3%~63%、梅寄生が0.3%~63%、白花蛇舌草が  
0.3%~60%、よくい仁が0.3%~60%、甘草が0.3%~60%、知  
20 母が0.015%~60%としてもよい。

又、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬において、前記水可溶成  
分或いはアルコール可溶成分の粗抽出液を乾燥して形成された粉末としてもよい。

又、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬において、生薬状態で、前  
記半枝蓮は、半枝蓮 (*Scutellaria barbatae*) の全草よりなり、梅寄生は、サルノコ  
25 シカケ科 (*Polyporaceae*) コフキサルニコシカケ (*Elfvigia applanata* Karst.) の全成  
分よりなり、白花蛇舌草は、アカネ科フタバムグラ (*Hedotis diffusa* Willd.) の全

草よりなり、よくい仁は、はとむぎ(*Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-youn* Staph)の種子から種皮を除いたものよりなり、甘草は、カンゾウ(*Glycyrrhiza uralensis* Fischer)の根からなり、知母は、ハナスゲ(*Annemarrhena asaphodelodes* Bunge)の根茎からなるようにしてもよい。

- 5 又、前記癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬において、前記半枝蓮が12重量部、梅寄生が8重量部、白花蛇舌草が8重量部、よくい仁が8重量部、甘草が3重量部、知母が3重量部を基本として、これらの内少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母を300～500重量部の水で30～60分間、水可溶成分を熱水抽出し、あるいは、エチルアルコールによりアルコール可溶成分を抽出し、  
10 これをフィルターで濾過して約150～250重量部の粗抽出液を得るようにしてもよい。

- 本製造方法の発明は、半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の6種類の生薬のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母から、熱水及びエチルアルコールの一方により水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出することを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法により  
15 上記目的を達成するものである。

- 前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法において、前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母の混合体から、熱水及びエチルアルコールの一方により水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出するようにしてもよい。  
20

- 又、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法において、前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母から、個別に、熱水及びエチルアルコールの一方により水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出し、その抽出物を混合するようにし  
25 てもよい。

更に、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法において、



- 前記半枝蓮が12重量部、梅寄生が8重量部、白花蛇舌草が8重量部、よくい仁が8重量部、甘草が3重量部、知母が3重量部を基本として、これらの内少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母を300～500重量部の水で30～60分間熱水抽出し、あるいは、エチルアルコールによりアルコール可溶成分を抽出し、
- 5 これをフィルターで濾過して約150～250重量部の粗抽出液を得るようにしてもよい。

又、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法において、前記約150～250重量部の粗抽出液を乾燥して2～5重量部の粉末を得るようにしてもよい。

- 10 又、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法において、前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の、各々の小切片から前記水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出するようにしてもよい。

- 又、前記癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法において、生薬状態で、前記半枝蓮は、半枝蓮 (*Scutellaria barbatae*) の全草よりなり、梅寄生は、
- 15 サルノコシカケ科 (*Polyporaceae*) コフキサルニコシカケ (*Elfvigia applanata* Karst.) の全成分よりなり、白花蛇舌草は、アカネ科フタバムグラ (*Hedotis diffusa* Willd.) の全草よりなり、よくい仁は、はとむぎ (*Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-youn* Staph) の種子から種皮を除いたものよりなり、甘草は、カンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) の根からなり、知母は、ハナスゲ (*Annemarrhena asaphodelodes* Bunge) の根茎からなるようにしてもよい。
- 20

- 前記半枝蓮、梅寄生、甘草からなる半枝蓮湯において、半枝蓮、梅寄生、甘草がそれぞれ独立に *in vitro* で、抗腫瘍効果を持つ。又、半枝蓮湯は、*wild type p53* (癌抑制遺伝子) を持つ MKN45 という胃癌細胞株や、*p53* 欠損株である KATO-III に対し、低濃度では腫瘍増殖抑制効果を、
- 25 高濃度では細胞死誘導効果を持つ。腫瘍増殖抑制効果や細胞死誘導効果は半枝蓮が最も強く、次に梅寄生、甘草が続く。その際誘導される細胞死は一部アポトー

シスで、大部分壊死である。

半枝蓮湯はMKN 45の増殖を最も強く抑制した。次に抑制したのがKATO-IIIで、正常人皮膚線維芽細胞株の増殖に対しては抑制が最も弱かった。しかし半枝蓮湯の欠点として、p53欠損株に対する抗腫瘍効果が低いことがわかった。

5   そこでp53欠損株に対する抗腫瘍効果を増強する方法が必要である。

本発明者は、前記抗腫瘍効果の増強方法を研究した。そして知母がMKN 45とKATO-IIIの細胞の増殖抑制、細胞死誘導効果を持つことが分かった。この場合、前記細胞死はほとんど100%がアポトーシスである。しかも知母はMKN 45に比べ、p53欠損株であるKATO-IIIに対し、有意差を持って増殖抑制効果とアポトーシス誘導効果を示した。知母は形態学的に癌細胞にアポトーシス小体を発現させた。知母添加癌細胞の断片化したDNAを抽出してアガロースゲル電気泳動するとDNA ladderが見られ、知母はアポトーシスにより癌細胞の死を誘導することを発見した。また知母は癌細胞のミトコンドリアからのチトクロームC遊離を起こし、細胞内カスパーゼを活性化してアポトーシスを誘導することを発見した。

次に半枝蓮湯に知母を添加することにより、p53欠損株であるKATO-IIIに対して、知母が拮抗せずに、半枝蓮湯の腫瘍増殖抑制効果や細胞死誘導効果を高めるか検討した。その結果知母は、半枝蓮湯の抗腫瘍効果に対して拮抗を示さず、増強した。その際の半枝蓮湯と知母の濃度の組み合わせでは、4対1と2対1が最も効果を増強した。半枝蓮湯と知母の濃度の組み合わせが4対1の時、その混合物が、KATO-IIIとMKN 45に対し同程度の増殖抑制を有する抗腫瘍効果を持つことを発見した。このことから半枝蓮湯と知母の濃度比が4対1になるように混合することにより、p53が欠損或いは変異した細胞株に対する抗腫瘍効果が増強することを、本発明者は発見した。

25   また知母はwild type p53を持つMKN 45に対しても相乗的に抗腫瘍効果を持ち、その際の半枝蓮湯と知母の濃度の組み合わせでは、8対1と

4対1が最も相乗的に作用した。以上より半枝蓮湯と知母を組み合わせる場合、最も相乗的に作用するのは、基本的には4対1であることを発見した。但し8対1や2対1でもかまわないことも発見した。

前記のように、半枝蓮、知母、梅寄生、甘草は、各々直接的に癌増殖抑制、癌の細胞死をもたらすが、甘草の癌細胞死誘導効果は弱い。しかし、甘草の癌細胞死誘導効果は他の成分との相乗或いは相加効果で増強される。又、白花蛇舌草はNK活性を増強する。

更に、半枝蓮と知母は*in vitro*に於いてヘリコバクターピロリの増殖を阻止することを発見した。

10 以上のことからこの発明の治療薬は、癌、前癌、腫瘍マーカー異常高値症、ヘリコバクターピロリ感染症の治療に有効である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

まず、半枝蓮120重量部、梅寄生80重量部、白花蛇舌草80重量部、よく  
15 い仁80重量部、甘草30重量部、知母30重量部を5000重量部の水で30-60分熱水抽出し、1mmのフィルターで濾過した粗抽出液2500重量部、又は、それを凍結乾燥粉末にしたもの50重量部を、本発明の癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬として得る。

20 前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母は、いずれも生薬であり、各々の小切片から水可溶成分を熱水抽出する。

又、生薬状態で、前記半枝蓮は、半枝蓮 (*Scutellaria barbatae*) の全草よりなり、梅寄生は、サルノコシカケ科 (*Polyporaceae*) コフキサルニコシカケ (*Elfvigia applanata*Karst.) の全成分よりなり、白花蛇舌草は、アカネ科フタバムグラ

(*Hedgotis diffusa*Willd.) の全草よりなり、よくい仁は、はとむぎ (*Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-youn* Staph) の種子から種皮を除いたものよりなり、甘草は、カンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer ) の根からなり、知母は、ハナスゲ

(*Annemarrhena asaphodelodes* Bunge) の根茎からなる。

- 癌の治療のための平均的な成人の摂取量は、1回あたり、前記粗抽出液 80 ml 又は凍結乾燥粉末 600 から 5000 mg を 1 日 3 回とする。より強力な効果を期待する場合、前記粗抽出液を 2500 ml、又は、それを凍結乾燥粉末にしたもの 51 g までを、一日量として 1 回或いは、分割して服用してもよい。

- 上記生薬の混合物の中でそれぞれの生薬量を増減することが可である。一日あたり、抽出前の各生薬の重量は、半枝蓮が 0.1 から 50 g、梅寄生が 0.1 から 50 g、白花蛇舌草が 0.1 から 50 g、よくい仁が 0.1 から 50 g、甘草が 0.1 から 30 g、知母が 0.05 から 50 g の投与量にすることが可能である。

- また各生薬の重量の割合は、半枝蓮が 0.3% から 63% まで、梅寄生が 0.3% から 63% まで、白花蛇舌草が 0.3% から 60% まで、よくい仁が 0.3% から 60% まで、甘草が 0.3% から 60% まで、知母が 0.015% から 60% まで含む混合成分で可である。

- 生薬の基本構成は半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母であるが、白花蛇舌草やよくい仁のどちらか 1 つ、或いは両方を除いてもかまわない。

基本処方、半枝蓮 12 g、梅寄生 8 g、白花蛇舌草 8 g、よくい仁 8 g、甘草 3 g、知母 3 g を、そのまま処方したり、混合して煎じるばかりにした形で提供することが可能である。

- 又、前記のように、半枝蓮 120 重量部、梅寄生 80 重量部、白花蛇舌草 80 重量部、よくい仁 80 重量部、甘草 30 重量部、知母 30 重量部を 5000 重量部の水で 30-60 分熱水抽出し、1 mm のフィルターで濾過した粗抽出液 2500 重量部を得ているが、これは、アルコール抽出成分をエチルアルコールにより抽出してもよい。又は、それを乾燥或いは凍結乾燥粉末にしたものでもよい。
- また前記乾燥或いは凍結乾燥した粉末をカプセルに詰めたり、相性の良い非影響性の物質と混ぜたり、機械的な圧力で錠剤にすることも可能である。

前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母から得られる熱水抽出した水可溶成分或いは、エチルアルコール抽出した成分を通常は経口投与するが、その全成分または一成分を注腸投与、腹腔投与、胸腔投与、静脈内投与してもよい。

- 5 治療を受けることができる病態或いは、疾患は、癌、前癌、腫瘍マーカー異常高値症、ヘリコバクターピロリ菌感染症、ヘリコバクターピロリ菌感染が病態に悪影響を与えているMALT (Mucosa associated lymphoid tissue) lymphomaのうちのいずれかである。

本発明の癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬の投与例は次の通りである。

- 10 癌治療の場合、前記粗抽出液を乾燥或いは凍結乾燥粉末にした癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬600～5000mg，又は、これに相当する前記粗抽出液を、1日1から4回、癌が縮小、退縮あるいは増殖抑制効果がでるまで服用することを基本とする。服用しない休養日を何日かもうけることができる。効果が低い場合、適時その粉末を増量できる。エチルアルコール抽出した場合は服用  
15 量を減らしてもかまわないが、その場合、約75%量を投与する。増殖抑制効果が出ている時はその期間ずっと服用する。腫瘍が退縮した場合、約1年間続ける。再発の徴候が出てきたらまた服用を再開する。

- ヘリコバクターピロリ菌感染症の治療は、前記粗抽出液を乾燥或いは凍結乾燥粉末にした癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬600～5000mg，又  
20 は、これに相当する前記粗抽出液を、1日1から4回、7日間連続服用することを基本とする。効果が早く出て、ヘリコバクターピロリ菌が除菌できている場合は、服用日数を1日間まで減らすことが可能である。また除菌に長期間必要な場合、1か月まで延長できる。エチルアルコール抽出した場合は服用量を減らしてもかまわないが、その場合、約75%量を投与する。増殖抑制効果が出ている時  
25 はその期間ずっと服用する。再発の徴候が出てきたらまた服用を再開する。

#### 産業上の利用可能性

この発明の治療薬は、化学療法が有効な癌のみならず、化学療法が効かない末期癌、癌抑制遺伝子である p 5 3 に変異あるいは欠損がある場合、更には、ヘリコバクターピロリ菌感染症にも有効である。

## 請 求 の 範 囲

1. 半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の6種類の生薬のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母を混合してなり、前記各生薬の重量の  
5 割合を、半枝蓮が0.3%~63%、梅寄生が0.3%~63%、白花蛇舌草が0.3%~60%、よくい仁が0.3%~60%、甘草が0.3%~60%、知母が0.015%~60%としたことを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬。
2. 半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の6種類の生薬のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母から得られる熱水抽出した水可溶成分、  
10 及び、エチルアルコール抽出したアルコール可溶成分の一方からなり、前記各生薬の抽出前の重量の割合を、半枝蓮が0.3%~63%、梅寄生が0.3%~63%、白花蛇舌草が0.3%~60%、よくい仁が0.3%~60%、甘草が0.3%~60%、知母が0.015%~60%としたことを特徴とする癌及びヘリ  
15 コバクターピロリ菌感染症治療薬。
3. 請求項2において、前記水可溶成分或いはアルコール可溶成分の粗抽出液を乾燥して形成された粉末としたことを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ  
感染症治療薬。
4. 請求項1乃至3のいずれかにおいて、生薬状態で、前記半枝蓮は、半枝蓮  
20 (*Scutellaria barbatae*) の全草よりなり、梅寄生は、サルノコシカケ科 (*Polyporaceae*) コフキサルニコシカケ (*Elfvigia applanata* Karst.) の全成分よりなり、白花蛇舌草は、アカネ科フタバムグラ (*Hedotis diffusa* Willd.) の全草よりなり、よくい仁は、はとむぎ (*Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-youn* Staph) の種子から種皮を除いたものよりなり、甘草は、カンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) の根か  
25 らなり、知母は、ハナスゲ (*Annemarrhena asaphodelodes* Bunge) の根茎からなることを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬。

5. 請求項1ないし4のいずれかにおいて、前記半枝蓮が12重量部、梅寄生が8重量部、白花蛇舌草が8重量部、よくい仁が8重量部、甘草が3重量部、知母が3重量部を基本として、これらの内少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母を300～500重量部の水で30～60分間熱水抽出し、フィルターで濾過して約150～250重量部の粗抽出液を得ることを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬。
6. 半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の6種類の生薬のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母から、熱水及びエチルアルコールの一方により水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出することを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法。
7. 請求項6において、前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母の混合体から、熱水及びエチルアルコールの一方により水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出することを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法。
8. 請求項6において、前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母のうち少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母から、個別に、熱水及びエチルアルコールの一方により水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出し、その抽出物を混合することを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法。
9. 請求項6、7又は8において、前記半枝蓮が12重量部、梅寄生が8重量部、白花蛇舌草が8重量部、よくい仁が8重量部、甘草が3重量部、知母が3重量部を基本として、これらの内少なくとも半枝蓮、梅寄生、甘草、知母を300～500重量部の水で30～60分間熱水抽出し、フィルターで濾過して約150～250重量部の粗抽出液を得ることを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ菌感染症治療薬の製造方法。
10. 請求項9において、前記約150～250重量部の粗抽出液を乾燥して



2～5重量部の粉末を得ることを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬の製造方法。

11. 請求項6乃至10のいずれかにおいて、前記半枝蓮、梅寄生、白花蛇舌草、よくい仁、甘草、知母の、各々の小切片から前記水可溶成分及びアルコール可溶成分の一方を抽出することを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬の製造方法。

12. 請求項6乃至11のいずれかにおいて、生薬状態で、前記半枝蓮は、半枝蓮 (*Scutellaria barbata*) の全草よりなり、梅寄生は、サルノコシカケ科 (*Polyporaceae*) コフキサルニコシカケ (*Elfvigia applanata* Karst.) の全成分よりなり、白花蛇舌草は、アカネ科フタバムグラ (*Hedotis diffusa* Willd.) の全草よりなり、よくい仁は、はとむぎ (*Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-youn* Staph) の種子から種皮を除いたものよりなり、甘草は、カンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) の根からなり、知母は、ハナスゲ (*Annemarrhena asaphodelodes* Bunge) の根茎 (rhizome) の根茎からなることを特徴とする癌及びヘリコバクターピロリ感染症治療薬の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02545

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.C1 <sup>6</sup> A61K35/78   |   |  |
|---|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.C1 <sup>6</sup> A61K35/78   |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages      | Relevant to claim No.  |
| A   | JP, 10-251156, A (Shinichi Konuma),<br>22 September, 1998 (22. 09. 98) (Family: none)   | 1-12   |
| A   | JP, 3-127736, A (Yuugen Kaisha Koushindou),<br>30 May, 1991 (30. 05. 91) (Family: none) | 1-12   |
| A   | JP, 2-300131, A (Tsumura & Co.),<br>12 December, 1990 (12. 12. 90) (Family: none)       | 1-12   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |   | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br>18 August, 1999 (18. 08. 99)   |   | Date of mailing of the international search report<br>31 August, 1999 (31. 08. 99)   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office  |   | Authorized officer   |
| Facsimile No.   |   | Telephone No.  |

|   |   |                  |
|---|---|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))   |   |                  |
| Int.Cl <sup>8</sup> A61K35/78   |   |                  |
| B. 調査を行った分野   |   |                  |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  |   |                  |
| Int.Cl <sup>8</sup> A61K35/78   |   |                  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  |   |                  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)   |   |                  |
| C. 関連すると認められる文献   |   |                  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*   | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                               | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A   | J P, 10-251156, A (小沼信一), 22.9月.1998<br>(22.09.98) (ファミリーなし)    | 1-12             |
| A   | J P, 3-127736, A (有限会社公信堂),<br>30.5月.1991 (30.05.91) (ファミリーなし)  | 1-12             |
| A   | J P, 2-300131, A (株式会社ツムラ),<br>12.12月.1990 (12.12.90) (ファミリーなし) | 1-12             |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。  |   |                  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |                  |
| 国際調査を完了した日<br>18.08.99  | 国際調査報告の発送日<br>31.08.99  |                  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号   | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>谷口 博<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3452           | 4 C 7432         |